



MINISTÈRE
DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Colloque recherche et innovation

16 octobre 2015

**Le PHRC interrégional :
bientôt 10 ans!**



Ce travail est réalisé en collaboration avec les 7 GIRCI

Le PHRC interrégional : bientôt 10 ans!

Sommaire

1. Le PHRCI.....	4
2. Un appel d'offres attractif et compétitif.....	6
3. Des résultats issus d'une sélection rigoureuse.....	12
4. Publications	14
5. Sept projets emblématiques du PHRCI.....	16
6. Conclusion et perspectives.....	17
ANNEXE	19

1. Le PHRCI

- Le PHRC interrégional (PHRCI) a accompagné la création en 2005 des DIRC (Délégations Interrégionales de Recherche Clinique) devenues depuis les Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'innovation (GIRCI). A cette date, les 29 appels à projets (AAP) régionaux sont remplacés par 7 AAP interrégionaux dont le but est d'améliorer la qualité des projets, de définir une politique de recherche dans de grands ensembles géographiques (les DIRC) et de pérenniser la politique de déconcentration.
- La circulaire initiale du 15 décembre 2005 résumait ainsi les règles du jeu accompagnant cette délégation:
 - « les DIRC doivent mettre en place une procédure de choix sélective au niveau interrégional privilégiant la qualité des projets, éviter l'émiettement des crédits entre établissements sans considération de l'intérêt scientifique, et sélectionner des projets en dehors de contingences purement locales ».
- Investigateur coordonnateur de projets :
 - Sans recommandation particulière jusqu'en 2011, les circulaires ont ensuite introduit depuis 2012 la notion d' « émergence de projets de recherche », qui doivent être portés par des « équipes souhaitant s'initier à la recherche clinique », puis introduit comme critère de recevabilité, à partir de 2013, l'absence de financement antérieur au titre du PHRC National, Cancer ou Interrégional pour l'investigateur coordonnateur.
- Thématiques
 - Hors hépatites B et C
 - Hors Alzheimer en 2012
 - Exclusion des volets médico-économiques en 2014
 - Ouverture à la cancérologie à partir de 2014
- Evolution des priorités de la DGOS selon les années :
 - 2011 : privilégier l'évaluation de l'impact des stratégies et des pratiques de soins, essentiellement au moyen d'essais comparatifs interventionnels « *comparative effectiveness research* »
 - 2013 : soins primaires, vieillissement et sécurité des patients
 - Depuis 2014 :
 - **soins primaires**, cette priorité s'accompagnant d'un élargissement de la gestion des projets aux maisons de santé /centres de santé
 - dès la lettre d'intention (LI), les résultats des projets doivent permettre de **modifier directement la prise en charge des patients**.

- Enveloppe allouée aux inter-régions :

Année	Enveloppe nationale PHRCI (M€)
2006	11.32
2007	11.32
2008	22.32
2009	16.5
2010	16.5
2011	16.5
2012	16.4
2013	16.4
2014	18.8
2015	22.2

Tableau 1 –Financement annuel du PHRCI

- Budget par projet :
 - Jusqu'en 2012 : budget non plafonné (laissé au choix des GIRCI)
 - 2012-2013 : budget plafonné à 200 000 €
 - 2014 : budget plafonné à 300 000 €
 - 2015 : budget non plafonné (laissé au choix des GIRCI)
- Modalités de financements des projets par la DGOS :
 - Versement annuel des crédits en parts égales jusqu'à 2012
 - Versement par tranche depuis 2013 au prorata de l'avancement du projet
- Renforcement de l'interrégionalité au fil des ans :
 - 2012 : la moitié des projets doivent associer au moins 2 centres de l'inter-région
 - 2013 : cela s'applique à au moins 2/3 des projets
 - 2014 : rajout de l'obligation, pour les projets multicentriques, d'avoir au moins 50 % de centres dans l'inter-région
- Modalités de dépôt : depuis 2014, présélection des projets à l'aide d'une lettre d'intention structurée puis sélection des projets accompagnés d'une grille budgétaire formatée, toutes deux communes à tous les AAPs ministériels.

2. Un appel d'offres attractif et compétitif

- **Données clés du PHRC Interrégional de 2006 à 2014 pour l'ensemble des 7 GIRCI**

Le recueil des informations a été effectué auprès des structures de coordination en charge de la gestion des PHRCI des sept inter-régions. Les données présentées dans ce fascicule sont le reflet des informations connues au 31/12/2014. En raison de différence de processus d'instruction et d'une sélection sur lettre d'intention non systématique dans les GIRCI avant 2014, seuls les projets complets déposés ont été comptabilisés.

2751 projets complets déposés, expertisés et analysés lors des conseils scientifiques

964 projets retenus et financés

soit un **taux de sélection moyen** de **35 %** (projets complets sélectionnés sur projets complets déposés)

129 963 067 € de financement total

80% de projets **multicentriques** en moyenne (**93%** en 2014)

36 % des projets impliquant des **établissements non CHU**

avec une très nette tendance à la hausse (**60 %** en 2014)

12% des projets sélectionnés pour l'année 2014 sont des projets **cancer** (les recherches portant sur la thématique cancer sont éligibles au PHRCI depuis 2014)

▪ Evolution du financement moyen par projet

Les données montrent **une augmentation progressive du financement par projet**, surtout nette à partir de 2013 (figure 1). Ceci répond au nombre croissant d'études multicentriques dans des structures de soins différentes (figure 4) dont le coût de réalisation est à l'évidence plus élevé.

Cette augmentation du financement par projet s'est effectuée non seulement du fait d'une **augmentation de l'enveloppe allouée au PHRCI** (tableau 1), mais aussi du fait **d'un taux de sélection plus sévère** (figure 2). C'est une évolution naturelle de la recherche clinique qu'il convient d'encourager, car elle conduit à des conclusions plus robustes et plus applicables en pratique courante quelle que soit la structure de soins.

NB : le plafond financier par projet ainsi que les dépenses éligibles ont varié au fil du temps et peuvent influencer le montant des projets de certaines années.

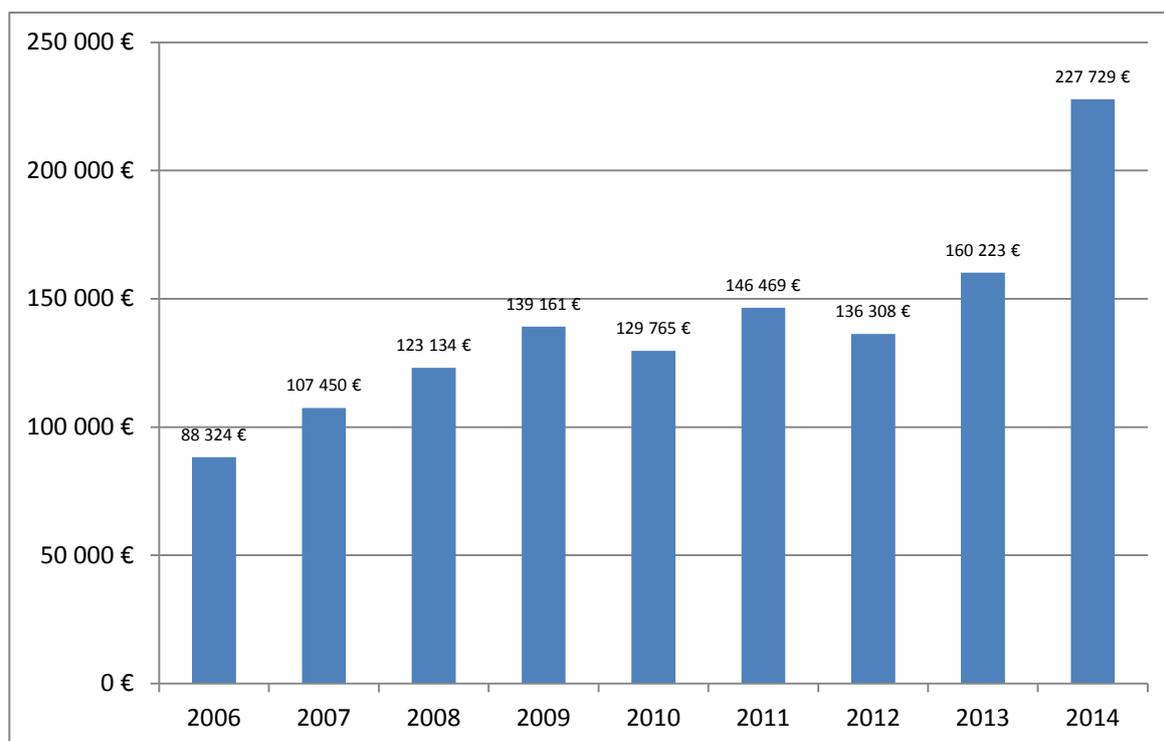


Figure 1. Financement moyen des projets par année (n=964)

▪ **Evolution du taux de sélection**

Le nombre de projets déposés a tendance à augmenter (figure 2) ce qui témoigne de **l'attractivité du PHRCI**, en lien, certes, avec une enveloppe budgétaire croissante (tableau 1), mais aussi d'une action de plus en plus efficace des GIRCI sur l'animation de la recherche dans les établissements de soins non universitaires (figure 3).

La moyenne annuelle entre 2006 et 2014 est de **306 projets** déposés et de **107 projets** sélectionnés, correspondant à un **taux de sélection de 35%**. Il est à noter que si la sélectivité est stable jusqu'en 2012, elle s'accroît fortement depuis 2013 autour de 28% (figure 2), témoignant du coût plus élevé des études multicentriques, comme cela a été discuté au paragraphe précédent. L'introduction des équipes émergentes en 2012 n'a pas entraîné de diminution du nombre de projets déposés. Ce fait est du à la naissance d'équipes émergentes de qualité au sein des établissements de soins non universitaires et à la transformation du porteur de projet qui est devenu un junior au sein d'équipes universitaires depuis longtemps opérationnelles, afin de répondre aux exigences de l'Appel à projets. Cette dernière constatation n'est d'ailleurs pas négative, car il met, plutôt, en position d'investigateur principal de jeunes collègues dynamiques et professionnels qui étaient souvent noyés au sein d'une équipe conséquente. Il faudra voir, à l'avenir, si cela est source de nouvelles équipes émergentes et d'un dynamisme accentué au sein des réseaux de recherche clinique.

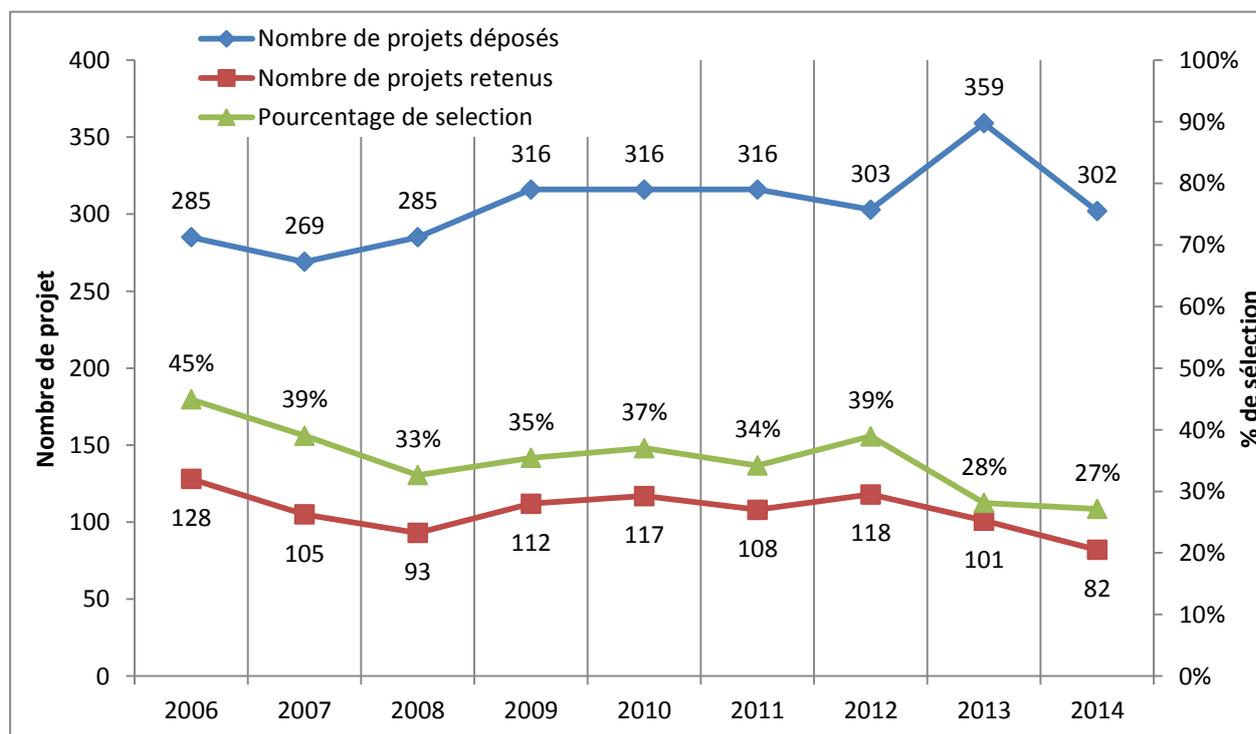


Figure 2. Taux de sélection au cours du temps

▪ **La participation des établissements non-universitaires**

Le dépôt et la gestion d'un projet associe systématiquement, d'une part, un porteur individuel et, d'autre part, **un établissement de santé** (Etablissements publics de santé, Centres de lutte contre le cancer (CLCC), établissements privés à but non lucratif (EBNL), Cliniques), **un GCS, une maison de santé ou un centre de santé coordonnateur**, sous réserve de l'engagement du responsable légal de l'établissement, du GCS, de la maison de santé ou du centre de santé.

Si l'on considère la participation des Centres Hospitaliers aux projets de recherche clinique sélectionnés et financés par le PHRCI, celle-ci est en constante augmentation : **associés à 23 % des projets en 2006 et ils le sont à 60% en 2014**. La progression constante de leur participation aux projets PHRCI témoigne de l'efficacité de **l'accompagnement au développement de la recherche clinique dans les établissements non universitaires** qui est l'une des grandes missions des GIRCI.

En 2014, la constatation que **plus de la moitié des projets du PHRCI se fait en collaboration avec des Centres Hospitaliers**, associée à l'augmentation de la sélectivité (figure 2) et du pourcentage d'études multicentriques (figure 4), illustre non seulement leur participation plus importante quantitativement, mais aussi qualitativement car ils sont associés à des études de qualité internationale. Il sera intéressant de suivre la proportion des différents types d'établissements, ainsi que des maisons et centres de santé qui sont éligibles au PHRCI depuis 2014.

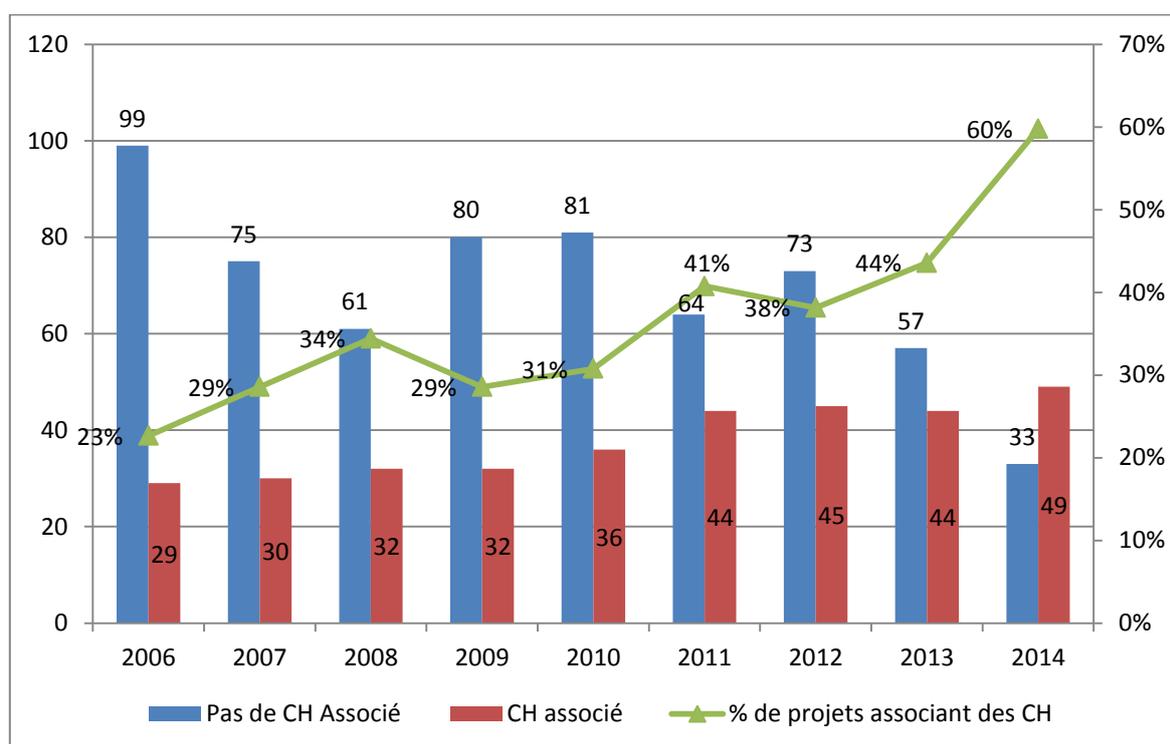


Figure 3. Participation des Centres Hospitaliers (CH) dans les projets financés (n=964)

- **Les études multicentriques**

Le PHRCI est destiné en priorité à favoriser **les collaborations entre établissements** (CHU, CH, CLCC,EBNL, cliniques, maisons et centres de santé). L'analyse de la figure 4 montre que le PHRCI atteint sa cible avec une progression **de 70 % à 93 % d'études multicentriques entre 2006 et 2014**. La quasi-disparition des études monocentriques en 2014 est aussi un gage de robustesse et d'applicabilité des conclusions des ces études, comme cela a déjà été souligné.

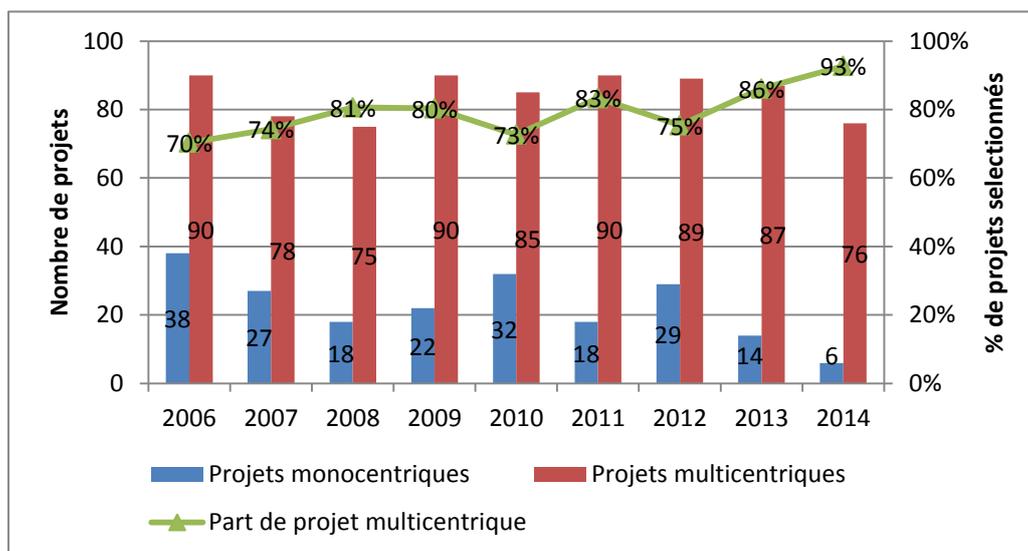


Figure 4 : Evolution du pourcentage des études multicentriques (n=964)

▪ **L'avancement des projets financés**

Les Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) sont les structures professionnelles responsables, pour le compte du promoteur, de la mise en place et du suivi technico-réglementaire et financier des projets sélectionnés dans le cadre du PHRCI.

Les GIRCI, via leurs Comités scientifiques issus des établissements, assurent de leur côté depuis 2006 non seulement la sélection, mais aussi **le suivi et l'évaluation des projets financés par le PHRCI, sur la base des données transmises par les DRCI**. Le déroulement complet d'un projet depuis son financement jusqu'à la première publication est en moyenne de 4 ans, si l'on considère uniquement les projets ayant publié. Comme l'illustre la figure ci-dessous, les projets financés entre 2006 et 2009 sont majoritairement publiés, mais pour une petite partie d'entre eux la phase d'inclusion ou d'analyse des données est encore en cours. Le nombre d'abandons est inférieur à 5%.

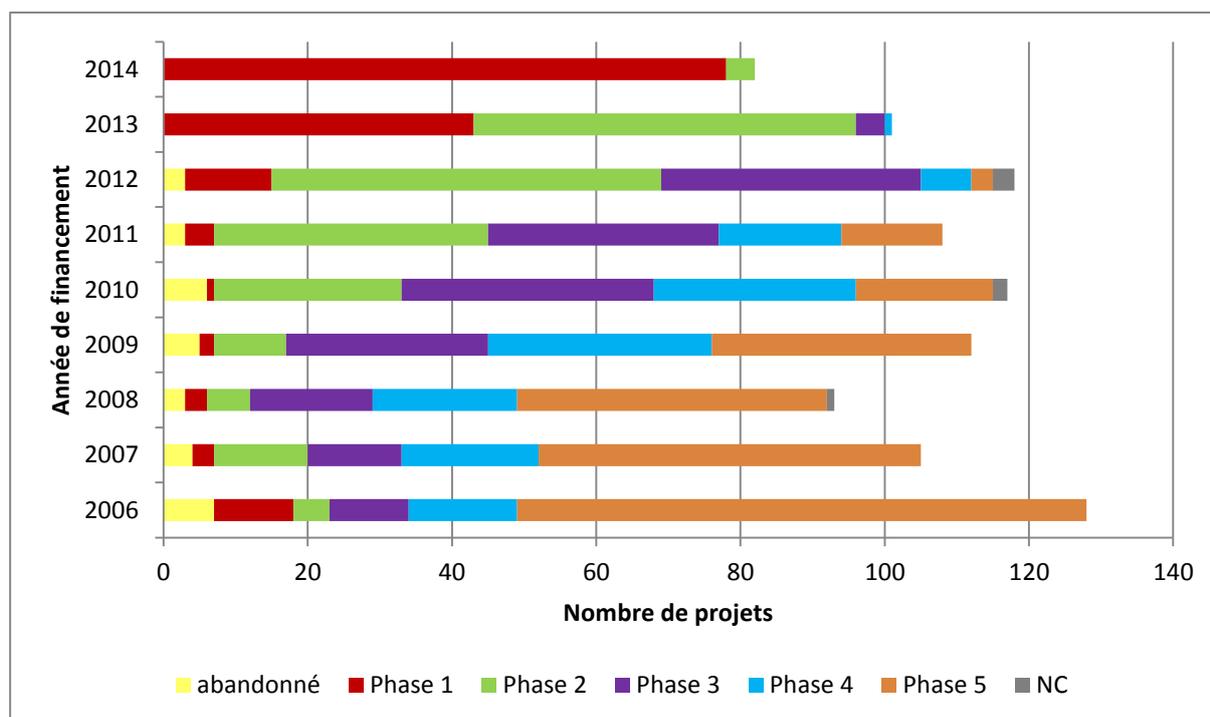


Figure 5. Répartition de l'avancée des études par années de financement (n=964)

Phase 1 : succès au PHRCI, notification des crédits

Phase 2 : autorisations réglementaires obtenues

Phase 3 : 50 % des inclusions réalisées

Phase 4 : analyse des données

Phase 5 : rédaction des rapports scientifiques, techniques et réglementaires et soumission pour publication

NC : état d'avancement non communiqué

3. Des résultats issus d'une sélection rigoureuse

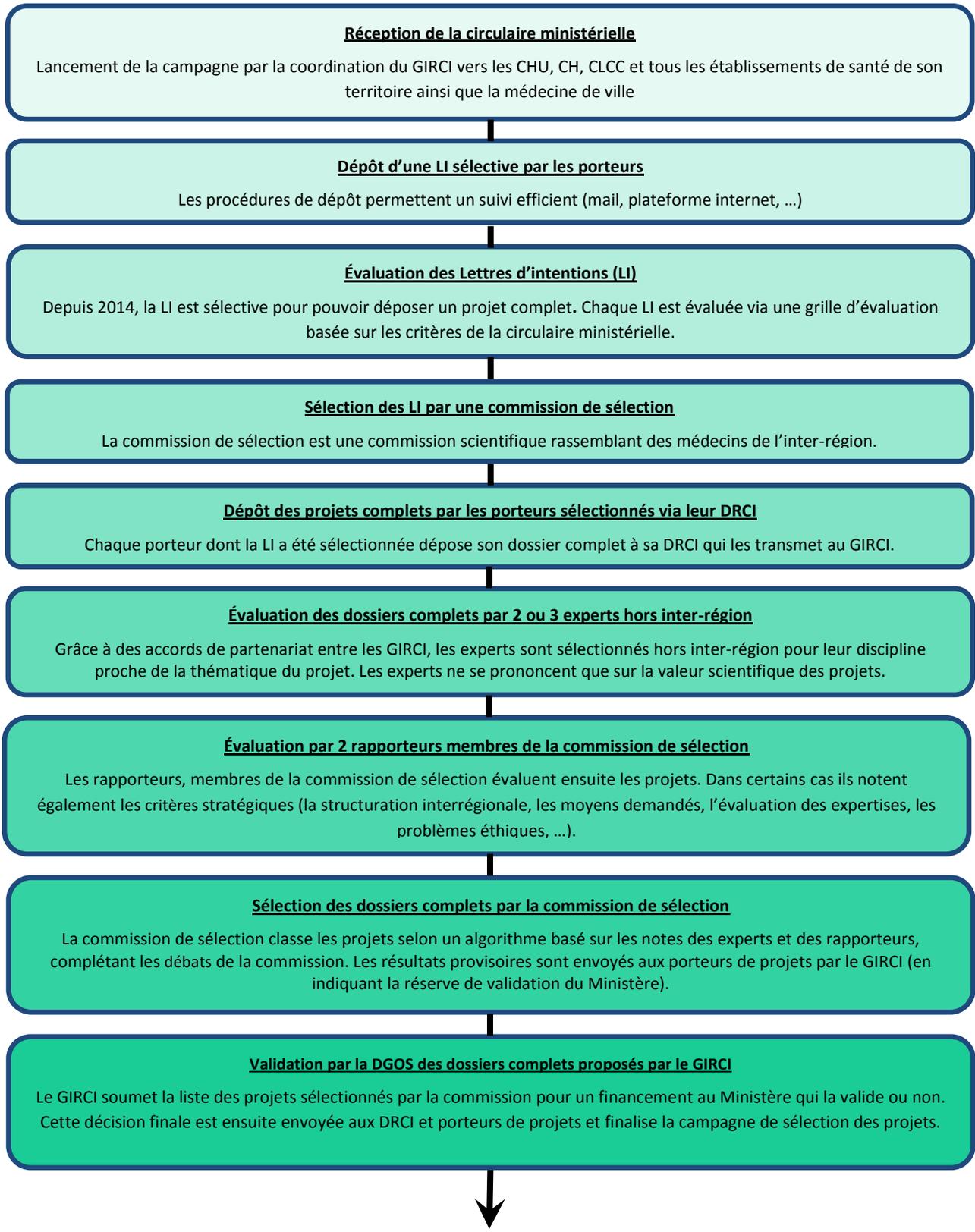
- **Un haut standard de qualité grâce à la collaboration entre GIRCI**

Les structures de coordination en charge de l'instruction du PHRCI échangent de façon régulière sur leurs pratiques et leurs outils via le groupe de travail national les mettant en contact depuis 2010 :

- dès la parution de la circulaire/instruction ministérielle, une analyse commune en est faite afin de mettre en lumière les spécificités et en avoir la même interprétation : un partage est également effectué entre les GIRCI autour des modalités de sélection des LI et des projets complets, toujours dans l'objectif d'une amélioration des pratiques
- les projets sont tous expertisés en dehors de l'inter-région grâce aux collaborations inter GIRCI : les partenariats sont efficaces depuis plusieurs années et se déroulent dans un esprit très collaboratif
- les Commissions d'évaluation scientifiques de chaque GIRCI ont toutes adopté des règles permettant la sélection des projets en veillant à limiter les conflits d'intérêt.

- **Les schémas organisationnels communs**

Les inter-régions ont acquis un savoir-faire important dans la gestion du PHRCI depuis bientôt 10 ans. Selon leurs modalités de fonctionnement, les processus organisationnels peuvent varier mais respectent tous le schéma de la page ci-contre.



Notification budgétaire
Démarrage des projets

4. Publications

▪ Les publications en chiffres clés

Le recueil des informations a été effectué auprès des structures de coordination en charge de la gestion des PHRCI des sept inter-régions. Chacune des structures a réalisé le bilan des articles publiés émanant du PHRCI, qu'ils soient princeps ou associés.

Les données présentées dans ce fascicule sont le reflet des informations connues au 31 mars 2015.

Sur **964** projets retenus et financés de 2006 à 2014 :

→ **220** projets ont publié

→ **417** publications, princeps ou associées, ont été déclarées et recensées

4 ans de **délai moyen de première publication** après la sélection des projets

(NB : délai moyen calculé sur les projets ayant publié)

58% des publications sont de **rang A ou B** (SIGAPS)
sur l'ensemble des publications recensées

Focus sur les projets financés **entre 2006 et 2011** (à la date du 31/03/2015) :

663 projets dont **215** ont à ce jour publié au moins un article (princeps ou associé)

Soit **32 %** de projets sélectionnés ayant publié

▪ **L'évolution de la production scientifique au fil des ans**

Compte tenu du délai moyen de 4 années entre le financement et la publication, les articles originaux sont principalement issus des premières années du PHRCI. En effet, 56 % des articles publiés à ce jour l'ont été pour les projets qui ont été initiés en 2006 et 2007. Ainsi, pour ces 2 années, près de 50% des projets ont donné lieu à publication. Le nombre d'articles est supérieur au nombre de projets ayant publié (224 articles pour 112 projets, vraisemblablement du fait de publications secondaires issues d'analyses complémentaires à partir des cohortes de patients constituées lors du PHRCI initial.

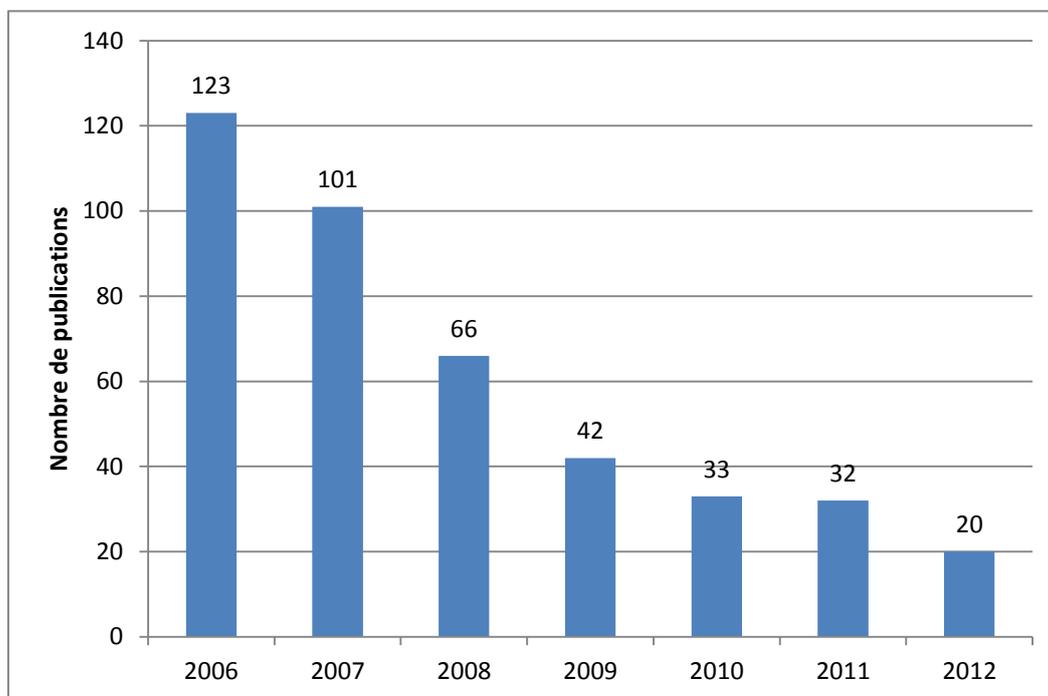


Figure 6. Nombre de publications par année de financement (n=417)

▪ **Le niveau des publications**

Sur les 417 articles publiés, l'analyse des rangs SIGAPS met en évidence que la majorité des publications (124 articles) s'est effectuée dans des revues de rang A et que 117 articles ont été diffusés dans une revue de rang B, soit 58% de la production totale. Si nous analysons le groupe « 2006 – 2007 », le plus homogène sur le taux de publication par projet et la distribution de rangs SIGAPS, 28% des articles de rang A sont publiés dans des revues à facteur d'impact supérieur à 10 dont 4 articles dans les grandes revues généralistes de médecine interne (Lancet, JAMA, Arch Intern Med), témoignant de la qualité des études publiées.

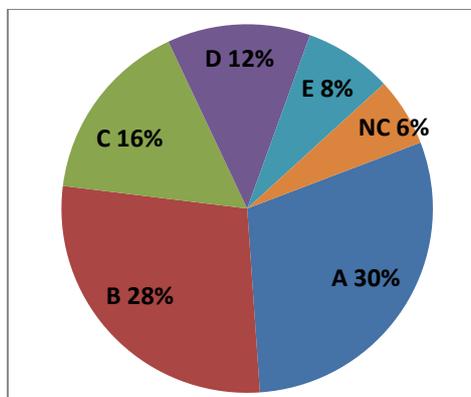


Figure 7. Pourcentage de répartition des publications issues des projets retenus de 2006 à 2014, en fonction du rang SIGAPS (n=417)

5. Sept projets emblématiques du PHRCI

▪ **Chaque GIRCI a sélectionné un projet PHRCI emblématique :**

- illustrant la collaboration interrégionale entre établissements CHU et/ou CH et/ou CRLCC : maillage soins-recherche
- ayant eu des retombées significatives en termes de modification des pratiques
- ayant donné lieu à une publication princeps de haut niveau

Les abstracts sont repris en annexe.

GIRCI	Titre du projet	Porteur de projet	Rang SIGAPS
Nord Ouest	Suivi clinique, pronostic et prise en charge thérapeutique des formes pédiatriques de MICI en population générale. Corrélation avec les marqueurs sérologiques et génétiques. Etude de cohorte pédiatrique du registre EPIMAD 1988-2004	Pr Jean-Louis DUPAS	A
Grand Ouest	Etude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de la méthylprednisolone administrée à forte dose par voie orale ou par voie intraveineuse dans le traitement des poussées de sclérose en plaques	Dr Emmanuelle LE PAGE	A
Ile-de-France	Intérêt du dosage sérique de la procalcitonine pour réduire la consommation d'antibiotiques en réanimation	Dr Lila BOUADMA	A
Est	Infections intraoculaires graves : caractérisation de nouveaux biomarqueurs dans la perspective d'une amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique	Pr Tristan BOURCIER	B
Rhône-Alpes-Auvergne	Critères diagnostiques cliniques, électrophysiologiques et biologiques des neuropathies sensitives	Pr Jean-Christophe ANTOINE	A
Sud-Ouest Outre-Mer	Combinaison d'Etudes sur la Santé et l'Insécurité Routière - Urgences	Pr Nicholas MOORE	A
Sud-Méditerranée	Efficacité de la prémédication sur le vécu péri-opératoire de l'anesthésie	Dr Axel MAURICE-SZAMBURSKI	A

6. Conclusion et perspectives

L'amélioration, au fil des ans, de la qualité des procédures de sélection des projets dans le cadre du PHRCI est un **bel exemple d'émulation positive entre GIRCI** : toutes les inter-régions ont élaboré des procédures d'évaluation des projets à travers des expertises anonymes ; les conseils scientifiques effectuent un classement argumenté des projets, soumis à des règles strictes de notation essentiellement basées sur la faisabilité des projets et l'excellence scientifique.

C'est aussi l'occasion de rapprocher les GIRCI entre eux, *via* des partenariats très rodés pour la recherche croisée d'experts.

Les PHRCI sont l'opportunité pour les investigateurs **d'aborder l'aspect multicentrique et de découvrir le travail collaboratif de proximité** avec les centres hospitaliers et les CHU voisins, **renforçant ainsi les liens existant dans le cadre du soin**. Il serait impossible pour les équipes émergentes d'atteindre les appels à projets nationaux, voire internationaux d'emblée, sans passer par l'échelon interrégional.

Le taux de publication de 32% (sur les projets sélectionnés de 2006 à 2011), **est tout à fait comparable aux données connues sur le PHRC national**. Le délai moyen de publication de 4 ans montre bien le dynamisme de cet appel à projets et l'accompagnement professionnel effectué notamment par les DRCl.

L'inter-région est un creuset propice à l'apprentissage du travail inter-établissement, l'étape préparatoire idéale vers le national puis l'international.

ANNEXE

-

Suivi clinique, pronostic et prise en charge thérapeutique des formes pédiatriques de MICI en population générale. Corrélation avec les marqueurs sérologiques et génétiques. Etude de cohorte pédiatrique du registre EPIMAD 1988-2004	20
Etude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de la méthylprednisolone administrée à forte dose par voie orale ou par voie intraveineuse dans le traitement des poussées de sclérose en plaques.....	22
Intérêt du dosage sérique de la procalcitonine pour réduire la consommation d'antibiotiques en réanimation.....	24
Infections intraoculaires graves : caractérisation de nouveaux biomarqueurs dans la perspective d'une amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique	26
Critères diagnostiques cliniques, électrophysiologiques et biologiques des neuropathies sensitives.....	28
Combinaison d'Etudes sur la Santé et l'Insécurité Routière - Urgences.....	30
Efficacité de la prémédication sur le vécu péri-opératoire de l'anesthésie	32



Professeur Jean-Louis DUPAS

Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Nord - CHU d'Amiens

Suivi clinique, pronostic et prise en charge thérapeutique des formes pédiatriques de MICI en population générale. Corrélation avec les marqueurs sérologiques et génétiques. Etude de cohorte pédiatrique du registre EPIMAD 1988-2004

PHRCI 2007

Ce projet emblématique met en évidence une collaboration interrégionale sur la constitution du registre EPIMAD qui a permis le développement ultérieur de nombreuses études ainsi que la constitution de cohorte.

Ce projet traduit une réelle dynamique de groupe qui a donné lieu à plusieurs travaux financés dans le cadre des PHRC Interrégionaux à Lille ou à Amiens et qui a donné au groupe EPIMAD une visibilité internationalement reconnue : à l'origine d'initiatives permettant la publication de nombreuses études performantes.

Cette étude est multicentrique et implique 3 Centres Universitaires (Lille, Amiens et Rouen) incluant les services de Gastro-entérologie des 3 Centres ainsi que les services Universitaires d'Epidémiologie et de Santé Publique des CHR&U de Lille et Rouen et les Service de Pédiatrie des CHR&U de Lille, Amiens et Rouen.

Cette étude de cohorte est basée sur la participation des 248 gastro-entérologues et pédiatres spécialisés en gastro-entérologie des 4 départements (Réseau EPIMAD).

Elle a également fait intervenir, pour la partie fondamentale, l'équipe INSERM 01-14 du Pr Desreumaux et l'unité de Mycologie Fondamentale du Pr Poulain.

A titre d'illustration, vous trouverez l'abstract ci-après (Impact Factor de 9.123 en 2013, journal classé en catégorie A (6e/75) dans la discipline "GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY")

Abstract :

Am J Gastroenterol. 2010 Aug;105(8):1893-900. doi: 10.1038/ajg.2010.20. Epub 2010 Feb 9.

Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study

Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF, Turck D.

OBJECTIVES:

Growth retardation and malnutrition are major features of pediatric Crohn's disease (CD). We examined nutritional and growth parameters from diagnosis to maximal follow-up in a population-based pediatric cohort, and we determined predictive factors.

METHODS:

A total of 261 patients (156 boys, 105 girls) with onset of CD before the age of 17 were identified from 1988 to 2004 through the EPIMAD registry (Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) in northern France. Median age at diagnosis was 13 years (11.2-15.4) and median follow-up was 73 months (46-114). Z-scores of height/age, weight/age, and body mass index (BMI)/age were determined. Multivariate stepwise regression analysis identified predictive factors for malnutrition and growth retardation at maximal follow-up.

RESULTS:

At diagnosis, 25 children (9.5%) showed height less than -2 s.d., 70 (27%) weight less than -2 s.d., and 84 (32%) BMI less than -2 s.d. At maximal follow-up, growth retardation was present in 18 children (6.9%), whereas 40 (15%) had malnutrition. Nutritional status was more severely impaired in children with stricturing disease. Growth and nutritional retardation at diagnosis, young age, male gender, and extraintestinal manifestations at diagnosis were indicators of poor prognosis. A significant compensation was observed for weight and BMI in both genders and for height in girls. No treatment was associated with height, weight, or BMI at maximal follow-up.

CONCLUSIONS:

In our pediatric population-based study, growth retardation and severe malnutrition were still present at maximal follow-up in 6.9 and 15% of CD children, respectively. Young boys with substantial inflammatory manifestations of CD have a higher risk of subsequent growth failure, especially when growth retardation is present at diagnosis.

Comment in Summary of "Growth and nutritional status in pediatric Crohn's disease" with a focus on sex differences in statural growth impairment. [J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011]

PMID: 20145606



Docteur Emmanuelle LE PAGE

Service de neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, France

Etude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de la méthylprednisolone administrée à forte dose par voie orale ou par voie intraveineuse dans le traitement des poussées de sclérose en plaques.

PHRCI 2006

Ce projet est emblématique à au moins deux titres:

Le premier est l'originalité et l'intérêt des résultats puisque l'étude démontre qu'un traitement corticoïde par voie orale des poussées de Sclérose en Plaque est aussi efficace et bien toléré qu'un traitement par voie injectable tel qu'il était jusqu'à présent systématiquement recommandé et pratiqué. Ces résultats ouvrent la voie d'un changement radical des pratiques de soins dans les phases aiguës de la maladie, pour un plus grand confort, une meilleure sécurité des patients et un rapport coût efficacité de la pratique probablement amélioré.

Le second est que l'étude clinique a été réalisée par un réseau d'investigateurs de l'Ouest associant 3 Centres Hospitaliers Universitaires (Brest, Nantes et Rennes) et 7 Centres Hospitaliers de proximité (St Malo, St Briec, Quimper, Lorient, Vannes, Pontivy et La Roche-sur-Yon), démontrant l'apport d'une structuration territoriale des activités de recherche clinique. Le PHRC Inter-régional démontre ici sa capacité à identifier et soutenir des travaux d'excellence, à forte valorisation et à impact significatif sur les pratiques de soins, tout en encourageant des jeunes investigateurs et en contribuant à une meilleure structuration des activités de recherche clinique à un niveau territorial de proximité. L'implantation et le rôle d'animation régionale des équipes universitaires s'en trouvent renforcées, au bénéfice des Centres Hospitaliers de proximité qui peuvent démontrer leur capacité à participer à des activités coordonnées de recherche clinique, les innovations thérapeutiques n'étant plus ainsi limitées aux seuls patients des Centres Hospitaliers Universitaires.

Abstract

Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):974-81. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61137-0. Epub 2015 Jun 28.

Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial.

Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, Zagnoli F, Wiertlewski S, Deburghraeve V, Coustans M, Edan G; COPOUSEP investigators; West Network for Excellence in Neuroscience.

BACKGROUND:

High doses of intravenous methylprednisolone are recommended to treat relapses in patients with multiple sclerosis, but can be inconvenient and expensive. We aimed to assess whether oral administration of high-dose methylprednisolone was non-inferior to intravenous administration.

METHODS:

We did this multicentre, double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial at 13 centres for multiple sclerosis in France. We enrolled patients aged 18-55 years with relapsing-remitting multiple sclerosis who reported a relapse within the previous 15 days that caused an increase of at least one point in one or more scores on the Kurtzke Functional System Scale. With use of a computer-generated randomisation list and in blocks of four, we randomly assigned (1:1) patients to either oral or intravenous methylprednisolone, 1000 mg, once a day for 3 days. Patients, treating physicians and nurses, and data and outcome assessors were all masked to treatment allocation, which was achieved with the use of saline solution and placebo capsules. The primary endpoint was the proportion of patients who had improved by day 28 (decrease of at least one point in most affected score on Kurtzke Functional System Scale), without need for retreatment with corticosteroids, in the per-protocol population. The trial was powered to assess non-inferiority of oral compared with intravenous methylprednisolone with a predetermined non-inferiority margin of 15%. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00984984.

FINDINGS:

Between Jan 29, 2008, and June 14, 2013, we screened 200 patients and enrolled 199. We randomly assigned 100 patients to oral methylprednisolone and 99 patients to intravenous methylprednisolone with a mean time from relapse onset to treatment of 7·0 days (SD 3·6) and 7·4 days (3·9), respectively. In the per-protocol population, 66 (81%) of 82 patients in the oral group and 72 (80%) of 90 patients in the intravenous group achieved the primary endpoint (absolute treatment difference 0·5%, 90% CI -9·5 to 10·4). Rates of adverse events were similar, but insomnia was more frequently reported in the oral group (77 [77%]) than in the intravenous group (63 [64%]).

INTERPRETATION:

Oral administration of high-dose methylprednisolone for 3 days was not inferior to intravenous administration for improvement of disability scores 1 month after treatment and had a similar safety profile. This finding could have implications for access to treatment, patient comfort, and cost, but indication should always be properly considered by clinicians.



Docteur Lila BOUADMA

Service de Réanimation Médicale, Université Paris 7-Denis-Diderot, Hôpital Bichat-Claude-Bernard,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Intérêt du dosage sérique de la procalcitonine pour réduire la consommation d'antibiotiques en réanimation

PHRCI 2006

Cette étude a démontré l'intérêt d'un biomarqueur pour arrêter l'antibiothérapie sans modifier la mortalité des patients médicaux graves de réanimation, source de réduction des coûts et de la sélection de bactéries multi-résistantes qui est un problème dramatique en réanimation. Un récent éditorial, tenant compte de tous les travaux publiés sur le sujet, non seulement recommande cet usage, mais clame qu'il devrait être plus étendu dans les unités de soins intensifs.

Abstract :

Lancet. 2010 Feb 6;375(9713):463-74.

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial.

Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group.

BACKGROUND:

Reduced duration of antibiotic treatment might contain the emergence of multidrug-resistant bacteria in intensive care units. We aimed to establish the effectiveness of an algorithm based on the biomarker procalcitonin to reduce antibiotic exposure in this setting.

METHODS:

In this multicentre, prospective, parallel-group, open-label trial, we used an independent, computer-generated randomisation sequence to randomly assign patients in a 1:1 ratio to procalcitonin (n=311 patients) or control (n=319) groups; investigators were masked to assignment before, but not after, randomisation. For the procalcitonin group, antibiotics were started or stopped based on predefined cut-off ranges of procalcitonin concentrations; the control group received antibiotics according to present guidelines. Drug selection and the final decision to start or stop antibiotics were at the discretion of the physician. Patients were expected to stay in the intensive care unit for more than 3 days, had suspected bacterial infections, and were aged 18 years or older. Primary endpoints were mortality at days 28 and 60 (non-inferiority analysis), and number of days without antibiotics by day 28 (superiority analysis). Analyses were by intention to treat. The margin of non-inferiority was 10%. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00472667.

FINDINGS:

Nine patients were excluded from the study; 307 patients in the procalcitonin group and 314 in the control group were included in analyses. Mortality of patients in the procalcitonin group seemed to be non-inferior to those in the control group at day 28 (21.2% [65/307] vs 20.4% [64/314]; absolute difference 0.8%, 90% CI -4.6 to 6.2) and day 60 (30.0% [92/307] vs 26.1% [82/314]; 3.8%, -2.1 to 9.7). Patients in the procalcitonin group had significantly more days without antibiotics than did those in the control group (14.3 days [SD 9.1] vs 11.6 days [SD 8.2]; absolute difference 2.7 days, 95% CI 1.4 to 4.1, p<0.0001).

INTERPRETATION:

A procalcitonin-guided strategy to treat suspected bacterial infections in non-surgical patients in intensive care units could reduce antibiotic exposure and selective pressure with no apparent adverse outcomes.



Professeur Tristan BOURCIER

Service d'Ophtalmologie NHC, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

Infections intraoculaires graves : caractérisation de nouveaux biomarqueurs dans la perspective d'une amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique

PHRCI 2007

Cette étude a montré la pertinence diagnostique du dosage des biomarqueurs inflammatoires dans les infections intraoculaires graves, et ouvert la voie en matière de thérapies ciblées. Issue de la collaboration entre plusieurs centres hospitalo-universitaires et hospitaliers de l'interrégion, elle a fait l'objet de plusieurs communications de portée nationale et internationale, dont l'abstract ci-dessous est une illustration.

Abstract :

J Infect Dis. 2012 Oct;206(8):1319-29.

Interleukin 17A as an effective target for anti-inflammatory and antiparasitic treatment of toxoplasmic uveitis

Sauer A, Pfaff AW, Villard O, Creuzot-Garcher C, Dalle F, Chiquet C, Pelloux H, Speeg-Schatz C, Gaucher D, Prevost G, Bourcier T, Candolfi E.

BACKGROUND :

Toxoplasmosis is the most common cause of posterior uveitis in immunocompetent subjects. The requirement of limiting both parasite multiplication and tissue destruction suggests that the balance between T-helper (Th) 17 and T-regulatory cells is an important factor in toxoplasmosis-induced retinal damage.

METHODS :

In a prospective clinical study of acute ocular toxoplasmosis, we assessed the cytokine pattern in aqueous humors of 10 affected patients. To determine the immunological mechanisms, we evaluated intraocular inflammation, parasite load, and immunological responses using messenger RNA and protein levels in a mouse model. Anti-interleukin 17A (IL-17A) monoclonal antibodies (mAbs) were administered with the parasite to evaluate the role of IL-17A.

RESULTS :

Severe ocular inflammation and cytokine patterns comparable to human cases were observed, including IL-17A production. Neutralizing IL-17A decreased intraocular inflammation and parasite load in mice. Detailed studies revealed up-regulation of T-regulatory and Th1 pathways. When interferon γ (IFN- γ) was neutralized concomitantly, the parasite multiplication rate was partially restored.

CONCLUSIONS:

Local IL-17A production by resident cells plays a central role in the pathology of ocular toxoplasmosis. The balance between Th17 and Th1 responses (especially IFN- γ) is crucial for the outcome of infection. This data reveals new in vivo therapeutic approaches by repressing inflammatory pathways using intravitreal injection of IL-17A mAbs



Professeur Jean-Christophe ANTOINE

Service de Neurologie. Hôpital de Bellevue. CHU Saint-Etienne.

Critères diagnostiques cliniques, électrophysiologiques et biologiques des neuropathies sensibles

PHRCI 2006

Ce projet est emblématique pour les raisons suivantes :

-il a permis une publication dans la revue BRAIN, de rang A

-le travail a été piloté par st Etienne, avec le soutien de Lyon, et bien évidemment la participation d'autres centres en France

Abstract :

Brain. 2009 Jul;132(Pt 7):1723-33. doi: 10.1093/brain/awp136. Epub 2009 Jun 8.

The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study.

Camdessanché JP1, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, Antoine JC.

Acquired sensory neuronopathies encompass a group of paraneoplastic, dysimmune, toxic or idiopathic disorders characterized by degeneration of peripheral sensory neurons in dorsal root ganglia. As dorsal root ganglia cannot easily be explored, the clinical diagnosis of these disorders may be difficult. The question as to whether there exists a common clinical pattern of sensory neuronopathies, allowing the establishment of validated and easy-to-use diagnostic criteria, has not yet been addressed. In this study, logistic regression was used to construct diagnostic criteria on a retrospective study population of 78 patients with sensory neuronopathies and 56 with other sensory neuropathies. For this, sensory neuronopathy was provisionally considered as unambiguous in 44 patients with paraneoplastic disorder or cisplatin treatment and likely in 34 with a dysimmune or idiopathic setting who may theoretically have another form of neuropathy. To test the homogeneity of the sensory neuronopathy population, likely candidates were compared with unambiguous cases and then the whole population was compared with the other sensory neuropathies population. Criteria accuracy was checked on 37 prospective patients referred for diagnosis of sensory neuropathy. In the study population, sensory neuronopathy showed a common clinical and electrophysiological pattern that was independent of the underlying cause, including unusual forms with only patchy sensory loss, mild electrical motor nerve abnormalities and predominant small fibre or isolated lower limb involvement. Logistic regression allowed the construction of a set of criteria that gave fair results with the following combination: ataxia in the lower or upper limbs + asymmetrical distribution + sensory loss not restricted to the lower limbs + at least one sensory action potential absent or three sensory action potentials <30% of the lower limit of normal in the upper limbs + less than two nerves with abnormal motor nerve conduction study in the lower limbs.



Professeur Nicholas MOORE

Département de Pharmacologie, INSERM U657, Université Victor Segalen Bordeaux 2, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex, France

Combinaison d'Etudes sur la Santé et l'Insécurité Routière - Urgences

PHRCI 2007

Le projet CESIR-U est emblématique pour les raisons suivantes :

-Il a associé trois CHU de l'inter-région (Bordeaux, Limoges, Toulouse) et au sein de chaque établissement les centres régionaux de pharmacovigilance, les services de pharmacologie et les services d'accueil et d'urgences, pour un total de plus de 500 inclusions.

-Il a réuni un cofinancement public de l'Afssaps et du PHRCI. Il étudie les facteurs cliniques (sommeil, alcool, médicaments) associés aux accidents graves, en parallèle et en complément de l'étude CESIR-A qui a regardé les éléments associés aux accidents graves, dans les bases de données de l'assurance maladie.

-Il met en évidence le rôle majeur de la somnolence dans la survenue d'accidents graves de la circulation, pouvant donner lieu à des mesures publiques de prévention, au même titre que l'alcool dont le rôle et la gravité sont confirmés.

Il a fait l'objet de 2 publications dont l'une dans un journal de fort impact factor : Archives of Internal medicine

Abstract :

Arch Intern Med. 2012 Jul 9;172(13):1039-41

Factors Associated With Serious Traffic Crashes: A Prospective Study in Southwest France

Blazejewski S, GIRODET PO, Orriols L, Capelli A, Moore N.

BACKGROUND :

Drugs affecting driving ability (DADAs) directly¹ or by indicating at-risk diseases⁵ are classified in a 4-level standardized classification associated with a graded pictogram. A study in the French police database of crashes and in the national health care database showed an increased risk of being responsible in drivers exposed to level 2 or level 3 drugs but did not include information on sleepiness, the use of illicit drugs, or other occupational factors.

Our objective was to describe the factors associated with being responsible for a serious road crash and patient-reported use of labeled medicines.

METHODS :

All adult drivers hospitalized at least 24 hours (ie, a serious crash) in Limoges, Bordeaux, or Toulouse, France, in 2007 through 2009 were queried using structured questionnaires^{8,9} about the circumstances of the crash, use of medicines and drugs, and other risk factors (eg, alcohol, sleepiness at the wheel, sleep apnea, or concomitant diseases). Blood alcohol content was abstracted from patient files. Police reports provided responsibility for the crash. Exposure to risk factors, including medication, was compared between responsible and nonresponsible drivers. The Regional Committee for the Protection of Persons and the National Committee on Informatics and Liberties approved the study. All patients gave informed consent.

RESULTS:

A total of 679 patients was included; their mean (SD) age was 36.5 (14.7) years, 85.0% were younger than 55 years, and 83.0% were male. Of these, 53.3% were driving a motorcycle vs a car for 33.1% and a bicycle for 10.3%. Seventy-seven percent of crashes occurred between 6:00 AM and 8:00 PM. Night crashes were 4 times more common in those who were 18 to 29 years old (28.1%) and twice more common in those who were 30 to 54 years old (14.6%) than those 55 years or older (7.1%; $P < .05$). A total of 49.0% had used at least 1 medication during the previous week, and 31.5% had done so during the previous 24 hours (11.0% had used a central nervous system drug, and 9% had used a cardiovascular drug). Of these, half took at least 1 DADA. Of 352 patients with blood alcohol concentrations (BAC), 68.5% had a BAC of less than 0.5 g/L, 1.7% had a BAC of 0.5 to 0.8 g/L, and 29.8% had a BAC greater than 0.8 g/L. A total of 28.9% of drivers admitted drinking alcohol on the day of the crash, and 20.2% had done so in the 6 hours preceding the crash. Concordance between reporting alcohol use on the day of the crash and a BAC of at least 0.5 g/L was good ($\kappa = 0.63$). More men reported alcohol use on the day of the crash (31.7%) than women (14.8%); 2.5% of drivers reported use of controlled substances within 6 hours before the crash, mostly cannabis; and 7% reported concomitant use of medicines, substances, and/or alcohol within 24 hours before the crash.

Almost 50% of drivers had slept over 7 hours every night during the week before the crash, and 59.5% had slept 7 to 9 hours the night before the crash. The risk of sleepiness at the wheel was high in 3.8%, with high or medium risk of sleepiness more common in men (27.7%) than in women (17.4%; $P = .02$), and in younger drivers (29.5% in those who were 18-29 years old vs 26.3% in those 30-54 years old and 14.3% in those ≥ 55 years; $P = .01$). Most drivers reported being perfectly alert immediately before the crash; 11.8% were alert, 6.5% slightly drowsy, 1.8% were fighting to stay awake, and 1.0% were no longer fighting or were asleep. Twenty-two of 524 patients had a high risk of sleep apnea on the Berlin Sleep Questionnaire.

Responsibility was established in 355 drivers (52.3%). There were no differences for sex, age, time of crash, delay between crash and admission to hospital, inclusion in the study, or data acquisition between patients with or without a police report, but there were fewer bicycle crashes (6.2% vs 14.9%), single-vehicle crashes (28.0% vs 69.0%) reported, and crashes on roundabouts and intersections (17.0% vs 28.0%). Information on BAC at admission was more often found (59.5% vs 44.7%; $P < .001$); 207 drivers were considered responsible. Multivariate analysis found that age 18 to 29 years, driving a car, drinking alcohol, and sleepiness at the wheel were independent predictors of being responsible for the crash (Table). Use of any medication was associated with a lower risk of being responsible. Compared with non-DADAs, the use of DADAs was associated with a slightly increased risk (hazard ratio, 1.24; 95% CI, 0.56-2.77).

CONCLUSIONS :

In conclusion, the main factors associated with being responsible for a crash resulting in serious injury were younger age and driving cars, but more important were alcohol ingestion and sleepiness at the wheel, which are synergic.⁹ We found no clear effect of DADAs. Sleepiness carried almost as much risk as alcohol ingestion. If alcohol use while driving can be reduced by legal interdictions and punishment correlated with BAC, the fight against sleepiness at the wheel can be addressed only by information and education. Coercion might be difficult to implement: could, for instance, a Stanford sleepiness test be administered by police forces and drivers fined or forbidden to drive if they fail?



Docteur Axel MAURICE-SZAMBURSKI

Service d'Anesthésie Réanimation , Hôpital Timone Adulte, 264 Rue Saint Pierre, 13385 Marseille
CEDEX 05, France

Efficacité de la prémédication sur le vécu péri-opératoire de l'anesthésie

PHRCI 2011

Cette étude a permis de démontrer l'absence de bénéfice du recours à la prémédication sur le vécu péri-opératoire de l'anesthésie, chez des patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale programmée sous anesthésie générale. En effet, cette procédure augmente le délai d'extubation et la durée de surveillance en salle de réveil, mais aussi détériore la qualité du réveil ainsi que la qualité de la mise en condition des patients lors de leur arrivée au bloc. Cette étude devrait ainsi modifier la pratique commune de la prémédication en anesthésie.

Abstract

JAMA. 2015;313(9):916-925. doi:10.1001/jama.2015.1108

Effect of Sedative Premedication on Patient Experience After General Anesthesia , a Randomized Clinical Trial

Axel Maurice-Szamburski, MD; Pascal Auquier, MD, PhD; Véronique Viarre-Oreal, PhD; Philippe Cuvillon, MD, PhD; Michel Carles, MD, PhD; Jacques Ripart, MD, PhD; Stéphane Honore, MD; Thibaut Triglia, MD1; Anderson Loundou, PhD; Marc Leone, MD, PhD; Nicolas Bruder, MD, PhD; for the PremedX Study Investigators

Importance Sedative premedication is widely administered before surgery, but little clinical evidence supports its use.

Objective:

To assess the efficacy of sedative premedication on perioperative patient experience.

Design, Setting, and Participants:

A randomized clinical trial, the PremedX study, enrolled 1062 adult patients who were younger than 70 years and had been scheduled for various elective surgeries under general anesthesia at 5 French teaching hospitals (in Marseille, Montpellier, Nimes, and Nice) between January 2013 and June 2014. Neurosurgery, obstetrical, cardiac, and outpatient surgery were excluded.

Interventions:

Patients were randomized to 3 groups of 354 participants each to receive 2.5 mg of lorazepam, no premedication, or placebo.

Main Outcomes and Measures:

The primary outcome was perioperative patient experience assessed 24 hours after surgery with a validated questionnaire (Evaluation du Vécu de l'ANesthésie Generale; EVAN-G) describing 6 domains of satisfaction and a global index (score range, 0-100; high scores represent high satisfaction); secondary outcomes included time to extubation and early cognitive recovery. A subgroup analysis was planned a priori in patients with a high level of preoperative anxiety.

Results:

Premedication with lorazepam did not improve the EVAN-G mean global index for overall level of patient satisfaction (72 [95% CI, 70-73]; n = 330) compared with no premedication (73 [95% CI, 71-74]; n = 319) or placebo (71 [95% CI, 70-73]; n = 322) (P = .38). Among patients with heightened preoperative anxiety, there were no significant differences found in the EVAN-G mean global index between the lorazepam group (68 [95% CI, 65-72]; n = 87) and the no premedication group (73 [95% CI, 69-77]; n = 57) or the placebo group (70 [95% CI, 67-72]; n = 87) (P = .18). Time to extubation was 17 minutes (95% CI, 14-20 minutes) in the lorazepam group, 12 minutes (95% CI, 11-13 minutes) for the no premedication group, and 13 minutes (95% CI, 12-14 minutes) for the placebo group (P < .001) and the rate of early cognitive recovery was 51% (95% CI, 45%-56%), 71% (95% CI, 66%-76%), and 64% (95% CI, 59%-69%), respectively (P < .001).

Conclusions and Relevance:

Among patients undergoing elective surgery under general anesthesia, sedative premedication with lorazepam compared with placebo or no premedication did not improve the self-reported patient experience the day after surgery, but was associated with modestly prolonged time to extubation and a lower rate of early cognitive recovery. The findings suggest a lack of benefit with routine use of lorazepam as sedative premedication in patients undergoing general anesthesia.

